

17.06.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年10月22日  
Date of Application:

REC'D 01 AUG 2003

WIPO PCT

出願番号 特願2002-306444  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2002-306444]

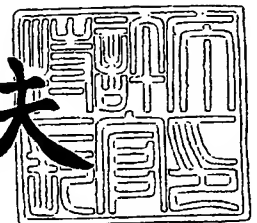
出願人 鐘淵化学工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3057226

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4895

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A01N 53/00

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会  
社高砂工業所内

【氏名】 眞戸原 久美

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会  
社高砂工業所内

【氏名】 長嶋 伸夫

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2000-189796

【出願日】 平成14年 6月28日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

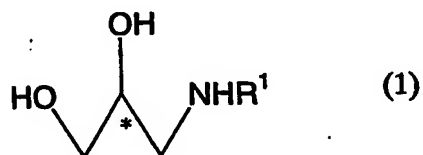
【発明の名称】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

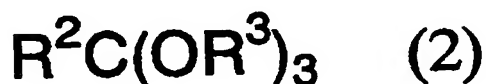
一般式 (1)

【化 1】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R¹はカルバメート系のアミノ保護基を表す。) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、酸触媒の存在下、一般式 (2)

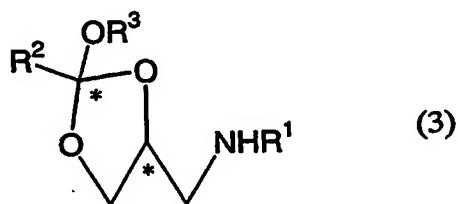
【化 2】



(式中、R²は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基または置換されていてもよい炭素数 7～10 のアラルキル基を表し、R³は炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (3)

【化 3】

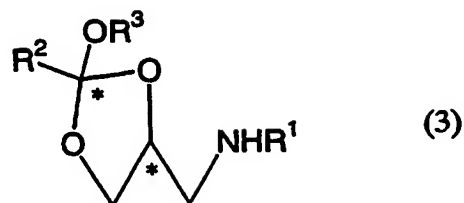


(式中、\*、R¹、R²、R³は前記と同一の意味を表す。) で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項 2】

一般式 (3)

## 【化4】

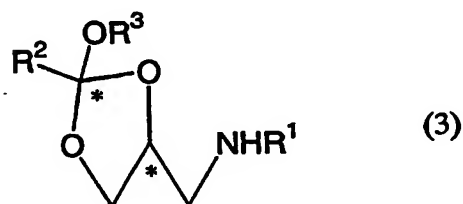


(式中、\*は不斉炭素原子、R<sup>1</sup>はカルバメート系のアミノ保護基、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、R<sup>3</sup>は炭素数1～6のアルキル基を表す。)で表される光学活性化合物。

## 【請求項3】

一般式(3)

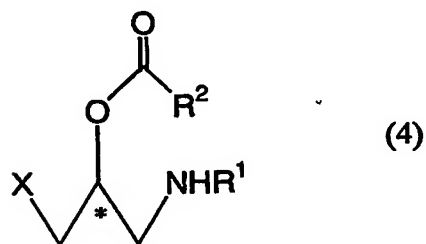
## 【化5】



(式中、\*は不斉炭素原子、R<sup>1</sup>はカルバメート系のアミノ保護基、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、R<sup>3</sup>は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される光学活性化合物を開環させることを特徴とする、一般式(4)

## 【化6】

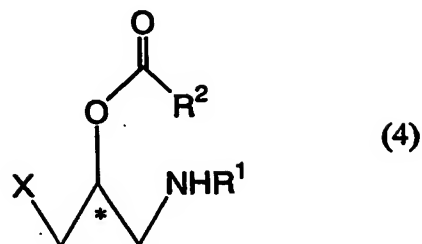


(式中、Xはハロゲン原子を表し、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)  
で表される光学活性化合物の製造方法。

## 【請求項 4】

一般式 (4)

【化 7】

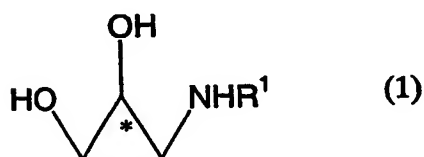


(式中、\*は不斉炭素原子、 $R^1$ はカルバメート系のアミノ保護基、 $R^2$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基、Xはハロゲン原子を表す。) で表される光学活性化合物。

## 【請求項 5】

一般式 (1)

【化 8】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ はカルバメート系のアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、酸触媒の存在下、一般式 (2)

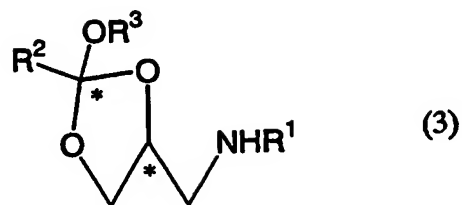
【化 9】



(式中、 $R^2$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、 $R^3$ は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (3)

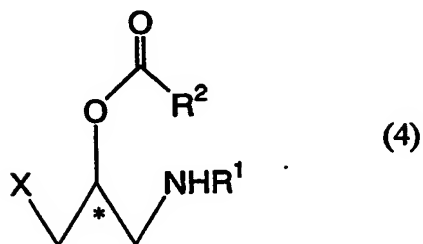
## 【化 10】



(式中、\*、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることを特徴とする、一般式 (4)

## 【化 11】



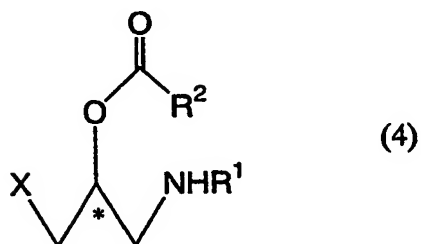
(式中、Xはハロゲン原子を表し、\*、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物の製造方法。

## 【請求項 6】

一般式 (4)

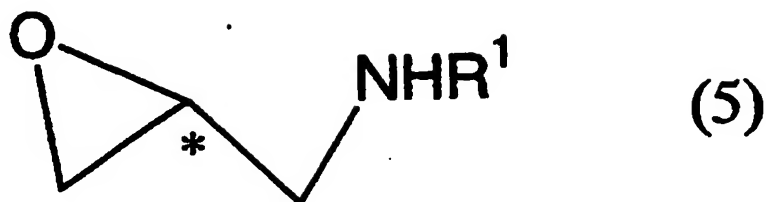
## 【化 12】



(式中、\*は不斉炭素原子、 $R^1$ はカルバメート系のアミノ保護基、 $R^2$ は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基または置換されていてもよい炭素数 7～10 のアラルキル基、Xはハロゲン原子を表す。)

で表される光学活性化合物を塩基の存在下に開環させることを特徴とする、一般式 (5)

【化13】



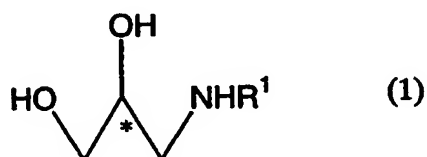
(式中、\*、 $R^1$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法。

【請求項7】

一般式 (1)

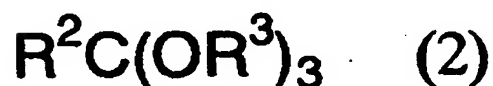
【化14】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ はカルバメート系のアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、酸触媒の存在下、一般式 (2)

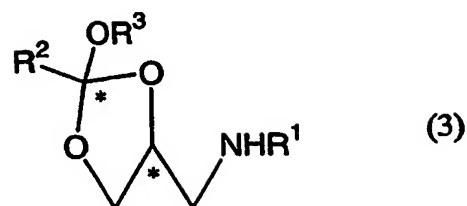
【化15】



(式中、 $R^2$ は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基または置換されていてもよい炭素数 7～10 のアラルキル基を表し、 $R^3$ は炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (3)

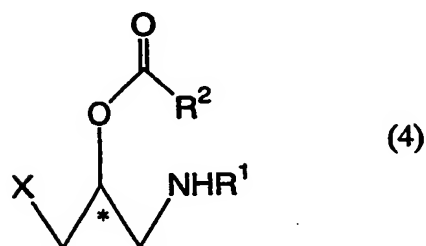
## 【化16】



(式中、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、一般式 (4)

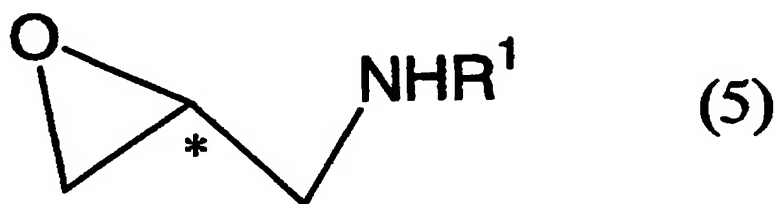
## 【化17】



(式中、Xはハロゲン原子を表し、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、さらに塩基の存在下に閉環させることを特徴とする、一般式 (5)

## 【化18】



(式中、\*、R<sup>1</sup>は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンの製造方法。

## 【請求項8】

R<sup>1</sup>がベンジルオキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基である請求項1、3、5、6または7に記載の製造方法。

## 【請求項9】

R<sup>1</sup>がベンジルオキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基である請求



項 2 または 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

酸触媒がプロトン酸、アミンとプロトン酸との塩またはルイス酸である請求項 1、5、7 または 8 に記載の製造方法。

【請求項 11】

プロトン酸が酢酸または p-トルエンスルホン酸である請求項 10 に記載の製造方法。

【請求項 12】

アミンとプロトン酸との塩がトリエチルアミンと硫酸との塩またはピリジンと p-トルエンスルホン酸との塩である請求項 10 に記載の製造方法。

【請求項 13】

ルイス酸が塩化亜鉛または臭化亜鉛である請求項 10 に記載の製造方法。

【請求項 14】

R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはフェニル基である請求項 1、3、5、6、7、8、10、11、12 または 13 に記載の製造方法。

【請求項 15】

R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはフェニル基である請求項 2、4 または 9 に記載の化合物。

【請求項 16】

R<sup>3</sup>がメチル基またはエチル基である請求項 1、3、5、7、8、10、11、12、13 または 14 に記載の製造方法。

【請求項 17】

R<sup>3</sup>がメチル基またはエチル基である請求項 2、9 または 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

開環の試剤として塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、塩化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化アセチルまたは臭化アセチルからなる群より選択される少なくとも一種を用いる請求項 3、5、7、8、10、11、12、13、14 または 16 に記載の製造方法。

**【請求項 19】**

Xが塩素原子または臭素原子である請求項3、5、6、7、8、10、11、12、13、14、16または18に記載の製造方法。

**【請求項 20】**

Xが塩素原子または臭素原子である請求項4、9または15に記載の化合物。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、農薬、医薬品等の製造中間体として有用な、光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法に関するものである。例えば、光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンはHIVプロテアーゼインヒビター（ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー（Journal of the Medicinal Chemistry）、37巻、22号、3707（1994））の中間体として極めて有用である。

**【0002】****【従来の技術】**

光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製法としては以下の方法が知られている。

（1）光学活性グリシドールとアンモニアとの反応により得られるアミノプロパンジオールのアミノ基を保護し、続いて1, 2-ジオールの一級水酸基を選択的にトシル化した後、閉環して製造する方法（ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー（Journal of the Medicinal Chemistry）、37巻、22号、3707（1994）、WO93/1174）。

（2）アジ化トリメチルシリルを触媒量の光学活性Cr(III)体の共存下、ラセミ体エピクロロヒドリンと反応させて光学分割することにより得られる光学活性1-アジド-3-クロロプロパノールを還元、アセチル化した後、閉環して製造する方法（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）

rs)、37巻、44号、7939(1996))。

(3) 光学活性3-ヒドロキシブチロラク톤を開環、アセトニド化、加水分解してブタン酸誘導体とし、続いてクルティウス転位反応、脱アセトニド化反応および閉環反応等を行って製造する方法(WO99/52855)。

しかしながら、(1)の方法では、一般に1,2-ジオールの一級水酸基選択的トシル化における位置選択性が完全ではなく、二級水酸基のみがトシル化されたものや両水酸基がトシル化されたもの等が副生し、製造されるアミノエポキシプロパン誘導体の収量および光学純度の低下が問題となる。また、(2)の方法は基本的に光学分割であるため、目的生成物の収率が良好ではなく、かつ、数種の副生物生成も認められているため、目的生成物とこれらの効率的分離の点で問題がある。また、危険性の高いアジド誘導体を製造途上で生成させている点も工業的には問題である。さらに、(3)の方法は製造工程数が多く、かつ、製造途上で危険性の高いアシルアジド誘導体を利用していることから、工業的に有利な製造方法であるとはいえない。

以上のように、光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンの従来製造技術にはいずれも問題点が存在しており、経済性の高い工業的製造方法としては、解決すべき課題を有している。

#### 【0003】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記現状に鑑み、効率的かつ経済的であり、工業的に好適に実施することができる光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンの製造方法を提供することを目的とするものである。

#### 【0004】

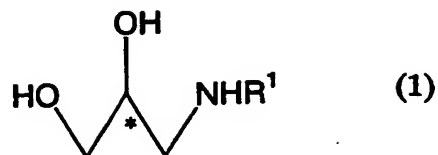
##### 【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、

一般式(1)

#### 【0005】

【化19】

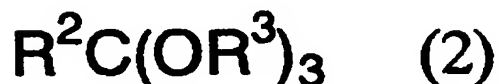


(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R¹はカルバメート系のアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを、酸触媒の存在下、一般式(2)

【0006】

【化20】

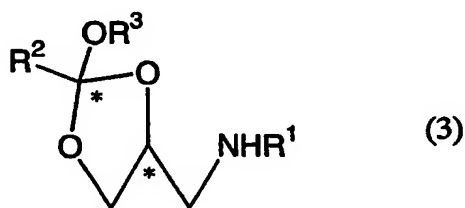


(式中、R²は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、R³は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物と反応させ、一般式(3)

【0007】

【化21】

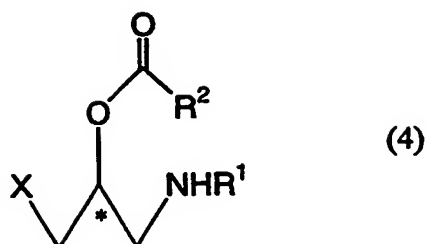


(式中、\*、R¹、R²、R³は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、一般式(4)

【0008】

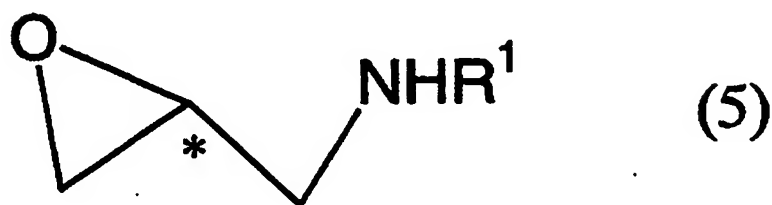
## 【化 2 2】



(式中、Xはハロゲン原子を表し、\*、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)  
で表される光学活性化合物を製造し、さらに塩基の存在下に閉環させることを特徴とする、一般式 (5)

【0009】

## 【化 2 3】



(式中、\*、R<sup>1</sup>は前記と同一の意味を表す。)  
で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法である。

【0010】

また、本発明は、  
一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパングリオールを、酸触媒の存在下、一般式 (2) で表される化合物と反応させることからなる、光学活性化合物 (3) の製造方法；  
光学活性化合物 (3) ；  
一般式 (3) で表される光学活性化合物を開環させることからなる、光学活性化合物 (4) の製造方法；  
一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパングリオールを、酸触媒の存在下、一般式 (2) で表される化合物と反応させ、光学活性化合物 (3) を製造し、続いて開環させることからなる、光学活性化合物 (4) の製造

方法;

光学活性化合物(4)

でもある。

#### 【0011】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

#### 【0012】

本発明においては、まず、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、酸触媒の存在下、一般式(2)で表される化合物と反応させ、一般式(3)で表される光学活性化合物を製造するが、本工程について説明する。

#### 【0013】

一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールは、公知の方法に準じて、例えば光学活性1-クロロ-2, 3-プロパンジオールを、塩化アンモニウム存在下、アンモニア水と反応させることにより、光学活性1-アミノ-2, 3-プロパンジオールに変換し(特開平3-41056)、引き続きアミノ基を保護することにより製造することができる。

#### 【0014】

上記のアミノ基の保護反応は、例えば、Green, T. W., Wuts, P. G. M著、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups In Organic Synthesis Third Edition), John Wiley & Sons, 494頁から550頁に記載されている方法により行うことができる。

#### 【0015】

また、光学活性1-クロロ-2, 3-プロパンジオールはその立体配置が(R)または(S)のいずれのものも用いることができ、従って、上記により製造される一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールにおける立体配置も(R)または(S)のいずれかとなり、両立体配置の一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールが本

発明の対象として含まれる。

【0016】

一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールにおいて、 $R^1$ はカルバメート系のアミノ保護基を表し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビスー(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-プロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等が挙げられる。保護基導入剤の工業的入手性や経済性等から、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基であり、より好ましくは*t*-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である。

一般式(2)で表される化合物において、 $R^2$ は水素原子、炭素数1~6のアラルキル基、炭素数6~10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7~10のアラルキル基を表し、これらの基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれ

であってもよい。このようなものとしては、特に限定されないが、例えば、炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等；炭素数6～10のアリール基としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等；置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基等が挙げられる。一般式(2)で表される化合物の入手性の容易さ等から、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、フェニル基である。

#### 【0017】

また、一般式(2)で表される化合物において、 $R^3$ は炭素数1～6のアルキル基を表し、これらの基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれであってもよい。このようなものとしては、特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。一般式(2)で表される化合物の入手性の容易さ等から、好ましくはメチル基、エチル基である。

#### 【0018】

従って、一般式(2)で表される化合物として特に好ましいものは、オルト蟻酸エステル、オルト酢酸エステル、オルトプロピオン酸エステル、オルト酪酸エステル、オルト安息香酸エステルであり、さらに具体的には、オルト蟻酸トリメチル、オルト蟻酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルトプロピオン酸トリメチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルト酪酸トリメチル、オルト酪酸トリエチル、オルト安息香酸トリメチル、オルト安息香酸トリエチルである。

#### 【0019】

上述した一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールと一般式(2)で表される化合物との反応により製造される、一般式(



1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールは新規化合物であり、化合物中の各置換基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は上記で説明したものと全く同様なものである。また、一般式 (3) で表される光学活性化合物が一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールと一般式 (2) で表される化合物との反応により生成する際に、新たに不斉炭素原子がひとつ生成するが、この際の立体選択性は一般に乏しく、従って、(R) または (S) の各立体配置を有した両不斉炭素原子がどちらか一方にあまり偏ることなく生成する。即ち、光学的に純粋な (R) または (S) の一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを使用した場合には、ほぼ同量の二種のジアステレオマー混合物が、また、光学的に純粋ではない (R) または (S) の一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを使用した場合には、一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールの光学純度を反映した形で、四種のジアステレオマー混合物が生成することになるが、これらのいずれの場合もが本発明の対象として含まれる。

#### 【0020】

上記の一般式 (3) で表される光学活性化合物を製造する反応は酸触媒の存在下に行われ、用いる酸触媒としては特に限定されないが、プロトン酸、プロトン酸とアミンとの塩、ルイス酸等を好適に使用することができる。プロトン酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、硫酸、リン酸、過塩素酸、ホウフッ化水素酸等の無機酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、樟脳スルホン酸、クロロスルホン酸等の有機または無機スルホン酸、蟻酸、酢酸、酪酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロモ酢酸、ジプロモ酢酸、トリフルオロ酢酸、グリコール酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸等の有機カルボン酸等を挙げることができる。プロトン酸とアミンとの塩としては、ハロゲン化水素、スルホン酸等の強いプロトン酸とアミンとの塩が好ましく、アミンとしては脂肪族の一級アミン、二級アミン、三級アミンのほか、アンモニア、複素環アミン等が含まれる。

上記のようなものの例として、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、キノリン-p-トルエンスルホン酸塩、トリエチルアミン-硫酸塩、トリエチルアミン-塩酸塩、ピリジン-塩酸塩、イミダゾール-塩酸塩、メチルアミン-硫酸塩、ジメチルアミン-硫酸塩、ピリジン-硫酸塩、ルチジン-硫酸塩、コリジン-硫酸塩、ピリジン-トリフルオロメタンスルホン酸塩、ピリジン-トリフルオロ酢酸塩、ピリジン-トリクロロ酢酸塩等が挙げられる。これらのものはあらかじめ塩となっているものを使用してもよいし、反応系内で該プロトン酸と該アミンを混合することにより調製して使用してもよい。ルイス酸の例としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、三フッ化ホウ素-エーテル錯体、塩化第二錫、塩化第二鉄、四塩化チタン等が挙げられる。また、ダウエックス50等の陽イオン交換樹脂やシリカゲル、ポリリン酸、五酸化リン等の固体状の酸を触媒として使用することもできる。上記のうち、特に好ましくは、酢酸、p-トルエンスルホン酸、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、トリエチルアミン-硫酸塩、塩化亜鉛または臭化亜鉛が使用される。

#### 【0021】

用いる酸の使用量としては、特に制限されないが、通常、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに対して下限は0.01mol%であり、上限は100mol%で実施することができる。反応速度や経済性の面から好ましい下限は0.1mol%、好ましい上限は10mol%である。

#### 【0022】

また、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに対する一般式(2)で表される化合物の使用量は通常は過剰量を使用し、下限は100mol%であり、上限は500mol%であるが、反応速度や経済性の面から、好ましい下限は105mol%、好ましい上限は300mol%である。

#### 【0023】

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻

害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。

#### 【0024】

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対して下限は1 ml/gの量であり、上限は100 ml/gでの量ある。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2 ml/gの量であり、好ましい上限は30 ml/gの量である。

#### 【0025】

反応温度は用いる溶媒の種類や酸触媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は115℃である。

#### 【0026】

反応時間は用いる一般式(2)で表される化合物の種類や酸触媒の種類、反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~82時間程度である。

#### 【0027】

また、反応の進行度合いは通常のアナリシ手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールの消失を以って反応の終点を知ることができる。

## 【0028】

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、アンモニア水や水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよいし、さらには、反応溶媒を一部濃縮留去させることにより、目的生成物を含む反応溶媒での溶液として次の工程に使用してもよい。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

上記で説明した工程に続いて、本発明においては、一般式(3)で表される光学活性化合物を開環することにより、一般式(4)で表される光学活性化合物を製造するが、次に本工程について説明する。

## 【0029】

一般式(4)で表される光学活性化合物は新規化合物であり、化合物中の各置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は既に上記で説明したものと全く同様なものである。また、一般式(4)で表される光学活性化合物において、 $X$ はハロゲン原子を表し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは塩素原子、臭素原子である。

## 【0030】

一般式(4)で表される光学活性化合物はひとつの不斉炭素原子を有するが、その立体配置は一般式(3)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、本工程の開環反応に際して、該不斉炭素原子が反応に関与することはないため、一般式(3)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置が変化することなく、一般式(4)で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置に引き継がれるものである。

## 【0031】

本工程の開環反応に使用される試剤としては、一般式(3)で表される光学活

性化合物に置換反応を起こしてハロゲン原子Xを導入する能力を有するものが用いられ、例えば、塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル、塩化アセチル、臭化アセチル、ヨウ化アセチル、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化トリチル、塩化水素、臭化水素-酢酸溶液、ジエチルアミノサルファートリフルオライド (DAST) 等が挙げられる。好ましくは、塩化トリメチルシリル、塩化アセチル、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リン、オキシ塩化リン、臭化水素-酢酸溶液である。

### 【0032】

また、一般式(3)で表される光学活性化合物および/または一般式(4)で表される光学活性化合物が酸に敏感な化合物である場合、例えば、トリエチルアミン等の塩基を上限で10mol%添加して、該開環反応に際しての一般式(3)で表される光学活性化合物および/または一般式(4)で表される光学活性化合物の分解を抑制しながら、反応が収率よく進行するように反応を実施することができる。また、反応速度が遅い場合、例えば、塩化亜鉛、臭化亜鉛、臭化錫等のルイス酸やヨウ化ナトリウム等を添加することにより、反応速度を向上させることができる場合がある。

上記開環反応試剤の使用量は、一般式(3)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は150mol%である。

### 【0033】

また、上記反応では通常、溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオ

ニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。なお、本工程で使用される反応溶媒は前工程の一般式(3)で表される光学活性化合物の製造時に使用された溶媒をそのまま流用することもできるし、新たに別の溶媒を選択することもできるが、プロセスの効率性や経済性から一般式(3)で表される光学活性化合物の製造時に使用された溶媒をそのまま流用することが好ましいのは言うまでもない。上記例示溶媒のうち、好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。

#### 【0034】

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(3)で表される光学活性化合物に対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は20ml/gの量である。

#### 【0035】

反応温度は用いる溶媒の種類や用いる一般式(3)で表される光学活性化合物の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は115℃である。反応時間は用いる一般式(3)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~72時間程度である。

#### 【0036】

また、反応の進行度合いは通常の分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(3)で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

#### 【0037】

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば必要に応じて反応液を冷却しながら飽和重曹水を添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の

操作を経て、目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよいし、さらには、反応溶媒を一部濃縮留去させることにより、目的生成物を含む反応溶媒での溶液として次工程に使用してもよい。また、必要であれば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

上記で説明した工程に続いて、本発明においては、一般式(4)で表される光学活性化合物を塩基の存在下に閉環させることにより、一般式(5)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを製造するが、最後に本工程について説明する。

#### 【0038】

一般式(5)で表される1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンにおいて、 $R^1$ は既に上記で説明したものと全く同様なものである。一般式(5)で表される1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンはひとつの不斉炭素原子を有しており、その立体配置は一般式(4)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、一般に本工程の閉環反応に際して立体配置が変化することはないため、一般式(4)で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置がそのまま引き継がれるものである。

#### 【0039】

本工程の閉環反応に使用される塩基としては、特に限定されないが、一般式(4)で表される光学活性化合物の水酸基上のアシル基またはアロイル基を除去する能力を有する塩基が使用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムである。また、反応溶媒にメタノール、エタノール、プロパノール、イソ

プロパノール等のアルコール系溶媒を使用した場合には、これらと反応してアルカリ金属アルコキシドを与える、リチウム、ナトリウム、カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム等も使用することができる。

#### 【0040】

上記塩基の使用量は、使用する塩基の種類によっても異なるが、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は300mol%である。

また、反応には通常溶媒が使用されるが、溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して用いてもよい。好ましい溶媒はアルコール系溶媒であり、メタノールが特に好ましいものとして多用される。

#### 【0041】

また、水と水と相溶性のない溶媒で上記塩基と反応しないもの、例えば、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、エーテル、メチルtertブチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等を組み合わせることにより、反応を二相系溶媒中で実施してもよく、この場合、反応速度を高めるため、相間移動触媒を添加して反応を行うのが好ましい。使用される相間移動触媒としては、アリクォット(aliquat)336、臭化ブチルピリジニウム、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、塩化ジブチルジメチルアンモニウム、臭化デシルトリエチルアンモニウム、臭化メチルトリフェニルアンモニウム、臭化オクチルトリエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウム、臭化テトラメチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム



ム等の四級アンモニウム塩、臭化ヘキサデシルトリエチルホスホニウム、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム、塩化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム、塩化テトラブチルホスホニウム、臭化トリオクチルエチルホスホニウム、臭化テトラフェニルホスホニウム等の四級ホスホニウム塩、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、ジシクロヘキシル-18-クラウン-6等のクラウンエーテル類等が挙げられ、好ましくは四級アンモニウム塩が使用される。

#### 【0042】

上記溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は20ml/gの量である。

#### 【0043】

また、上記相間移動触媒の使用量も特に制限されるものではないが、通常は触媒量が使用され、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して1mol%を下限に、100mol%を上限にして、これらの範囲の任意の量を使用することができる。

反応温度は用いる溶媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は100℃である。

#### 【0044】

反応時間は用いる一般式(4)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~24時間程度である。

#### 【0045】

また、反応の進行度合いは通常のアナリシ手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(4)で表される光学活性化合物の消失を以て反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、飽和塩

化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。二相系溶媒中で反応を実施した場合には、水と有機層を分離し、必要に応じて水洗し、溶媒を濃縮するだけでよい。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる精製を行って目的生成物の純度を高めてもよい。

### 【0046】

#### 【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。なお、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）の分析は、特に記載のない実施例では、以下の条件にて行った。

カラム：n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm

移動相：10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>—Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH=6.8) / アセトニトリル=1/1 (vol/vol)

流速：1 ml/min

検出：UV 254 nm

カラム温度：40 °C

注入量：10 μl

また、光学純度分析は光学活性分析カラムを装着した高速液体クロマトグラフィーにより実施した。特に記載のない実施例では、以下の条件で分析した。

カラム：CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I. D. × 250 mm

移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール=95/5 (vol/vol)

流速：0.5 ml/min

検出：UV 254 nm

カラム温度：40 °C

注入量：10 μl

(実施例1) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] - 2-メトキシ-1, 3-ジオキソランの製造

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジオール 2.00 g (8.88 mmol) をトルエン 20 ml に懸濁させ、オルト蟻酸トリメチル 2.58 g (24.3 mmol, 270 mol%), 酢酸 16 mg (0.267 mmol, 3.00 mol%) を添加し、110℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、アンモニア水 10 ml を加えて反応を停止した。分液後、水層をトルエン 10 ml でさらに2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 10 ml で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-1,3-ジオキソラン 2.47 g を無色油状のジアステレマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 6.30分、6.61分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.33 (5H, m), 5.74, 5.70 (1H, s $\times$ 2), 5.36, 5.14 (1H, bs $\times$ 2), 5.14 (2H, s), 4.45-4.40, 4.35-4.30 (1H, m $\times$ 2), 4.11-4.05, 4.16-4.12 (1H, m $\times$ 2), 3.78-3.27 (3H, m), 3.32, 3.31 (3H, s $\times$ 2)

(実施例2) (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-エトキシ-1,3-ジオキソランの製造

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジオール 1.00 g (4.44 mmol) をトルエン 10 ml に懸濁させ、オルト蟻酸トリエチル 1.79 g (12.0 mmol, 270 mol%), 酢酸 7.9 mg (0.132 mmol, 2.98 mol%) を添加し、110℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、アンモニア水 5 ml を加えて反応を停止した。分液後、水層をトルエン 5 ml でさらに2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 10 ml で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-エトキシ-1,3-ジオキソラン 1.36 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 6.56分、7.00分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.30 (5H, m), 5.82, 5.78 (1H, s $\times$ 2), 5.51, 5.20 (1H, bs $\times$ 2), 5.17 (2H, s), 4.44–4.34, 4.34–4.33 (1H, m $\times$ 2), 4.16–4.14, 4.01–4.04 (1H, m $\times$ 2), 3.80–3.28 (3H, m), 3.62, 3.58 (2H, m $\times$ 2), 1.23, 1.22 (3H, t $\times$ 2,  $J=7.2\text{ Hz}$ )

(実施例3) (2R/S, 4S)–4–[(N–ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1, 3–ジオキソランの製造

(S)–1–(N–ベンジルオキシカルボニル)アミノ–2, 3–プロパンジオール 2.00 g (8.88 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解させ、オルト酢酸トリメチル 1.36 g (11.3 mmol、130mol%)、p–トルエンスルホン酸一水和物 4.3 mg (0.0226 mmol、0.25mol%) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)–4–[(N–ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1, 3–ジオキソラン 2.48 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 6.78分、7.15分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.30 (5H, m), 5.38, 5.08 (1H, bs $\times$ 2), 5.11 (2H, s), 4.41–4.40, 4.39–4.32 (1H, m $\times$ 2), 4.16, 4.09 (1H, t $\times$ 2,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.72, 3.67 (1H, t $\times$ 2,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.55–3.44 (1H, m), 3.39–3.24 (1H, m), 3.27 (s, 3H), 1.56, 1.55 (3H, s $\times$ 2)

(実施例4) (2R/S, 4S)–4–[(N–ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–エトキシ–2–メチル–1, 3–ジオキソランの製造

(S)–1–(N–ベンジルオキシカルボニル)アミノ–2, 3–プロパンジオール 1.00 g (4.44 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、オルト酢酸トリエチル 0.927 g (5.68 mmol、130mol%)、p–トルエンスルホン酸一水和物 2.3 mg (0.0120 mmol、0.

27 mol %) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-エトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 1.34 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 7.52分、8.00分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.31 (5H, m), 5.58, 5.11 (1H, bs $\times$ 2), 5.11 (2H, s), 4.42-4.32 (1H, m), 4.15, 4.08 (1H, t $\times$ 2,  $J=7.6$  Hz), 3.76, 3.70 (1H, t $\times$ 2,  $J=7.6$  Hz), 3.54, 3.53 (2H, q $\times$ 2,  $J=7.1$  Hz), 3.39, 3.35 (1H, t $\times$ 2,  $J=5.8$  Hz), 3.31, 3.26 (1H, t $\times$ 2,  $J=6.1$  Hz), 1.57, 1.56 (3H, s $\times$ 2), 1.18, 1.17 (3H, t $\times$ 2,  $J=7.1$  Hz)

(実施例5) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-プロピル-1, 3-ジオキソランの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 1.00 g (4.44 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、オルト酪酸トリメチル 0.844 g (5.68 mmol、130 mol %)、p-トルエンスルホン酸一水和物 2.1 mg (0.0110 mmol、0.25 mol %) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-プロピル-1, 3-ジオキソラン 1.38 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 21.6分、24.5分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (5H, m), 5.38, 5.05 (1H, bs $\times$ 2), 5.11 (2H, s), 4.42-4.39, 4.39-4.29 (1H, m $\times$ 2), 4.17, 4.08 (1H, t $\times$ 2,  $J=8.0$  Hz), 3.72, 3.67 (1H, t $\times$ 2,  $J=8.0$  Hz), 3.36-3.45 (1H, m), 3.72, 3.32 (1H, t $\times$ 2,  $J$

=6.0 Hz), 3.25 (3H, s), 1.78, 1.75 (2H, t×2, J=3.6 Hz), 1.46, 1.43 (2H, m×2), 0.934, 0.927 (3H, t×2, J=3.6 Hz)

(実施例6) (2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] -2-メトキシ-2-フェニル-1, 3-ジオキソランの製造

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール1.00 g(4.44 mmol)を塩化メチレン5 mlに溶解させ、オルト安息香酸トリメチル1.05 g(5.68 mmol、130mol%)、p-トルエンスルホン酸一水和物2.63 mg(0.0138 mmol、0.31 mol%)を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] -2-メトキシ-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン1.38 gを無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC保持時間: 20.6分、23.8分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.54 (2H, m), 7.44-7.34 (8H, m), 5.45, 4.96 (1H, bs×2), 5.13, 5.09 (2H, s×2), 4.58-4.59, 4.39-4.30 (1H, m×2), 4.32, 4.22 (1H, t×2, J=7.6 Hz), 3.89-3.86 (1H, m), 3.50-3.47 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.21, 3.20 (3H, s×2)

(実施例7) (2R/S, 4S)-4-[ (N-t-ブトキシカルボニル) アミノメチル] -2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソランの製造

(S)-1-(N-t-ブトキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール1.51 g(7.92 mmol)をトルエン10 mlに溶解させ、オルト酢酸トリメチル2.56 g(21.4 mmol、270mol%)、酢酸12 mg(0.20 mmol、2.53mol%)を添加し、室温で5時間、50℃で24時間攪拌した。原料が消失しないため、さらに酢酸10 mg(0.17 mmol、2.10mol%)添加し、18時間攪拌した。原料の消失を確認し、室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し、真空乾燥して、(2R/S, 4

S) - 4 - [ (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノメチル ] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 1.92 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 分析条件; カラム: n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm、移動相: 10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH=6.8) / アセトニトリル=1/1 (vol/vol)、流速: 1 ml/min、検出: UV 210 nm、カラム温度: 40 °C、注入量: 10 μl

HPLC 保持時間: 6.0 分、6.3 分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.12, 4.83 (1H, bs × 2), 4.39-4.37, 4.37-4.29 (1H, m × 2), 4.15, 4.08 (1H, t × 2, J=8.0 Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.50-3.47 (1H, m), 3.29, 3.28 (3H, s × 2), 3.26-3.19 (1H, m × 2), 1.57, 1.55 (3H, s × 2), 1.45 (9H, s)

(実施例 8) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソランの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 202 mg (0.888 mmol) をトルエン 4 ml に懸濁させ、オルト酢酸トリメチル 298 mg (2.48 mmol, 280 mol%), 塩化亜鉛 9.4 mg (0.0690 mmol, 7.77 mol%) を添加し、110 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 5 ml を加えて反応を停止した。分液後、水層をトルエン 10 ml でさらに 2 回抽出し、減圧濃縮し、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 239 mg を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

(実施例 9) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソランの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール

ール200 mg(0.888 mmol)をトルエン3 mlに懸濁させ、オルト酢酸トリメチル298 mg(2.48 mmol、280mol%)、トリエチルアミン-硫酸塩10 mg(0.0328mmol、3.70mol%)を添加し、110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水5 mlを加えて反応を停止した。分液後、水層をトルエン10 mlでさらに2回抽出し、減圧濃縮し、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン253 mgを無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

(実施例10) (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソランの製造

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジオール200 mg(0.888 mmol)をトルエン3 mlに懸濁させ、オルト酢酸トリメチル300 mg(2.50 mmol、280mol%)、シリカゲル(9.4 mg)を添加し、110℃で2時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、原料は残存していたが、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソランが主生成物として生成していることを確認した。

(実施例11) 蟻酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチルの製造

実施例2で得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-エトキシ-1,3-ジオキソラン511.4 mg(1.82 mmol)を塩化メチレン5 mlに溶解させ、氷冷下に塩化メチレン5 mlに溶解させた五塩化リン470.5 mg(2.29 mmol、120mol%)を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、5時間攪拌した。飽和重曹水10 mlを加えて反応を停止し、酢酸エチル10 mlで3回抽出し、全有機層を飽和重曹水30 mlで3回、水30 mlで2回、飽和食塩水30 mlで1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、蟻酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシ



カルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチル 392 mg を無色油状化合物として得た。(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で69%であった。

HPLC 保持時間: 7.2分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (1H, s), 7.40-7.29 (5H, m), 5.34-5.33 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.98 (1H, bs), 3.75-3.50 (4H, m)

(実施例12) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例4で得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-2-エトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 508 mg (1.72 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 266 mg (2.31 mmol, 130mol%) を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で3回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物 440 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)により精製したところ、酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチル 387 mg を無色油状化合物として得た。(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で82%であった。

HPLC 保持時間: 8.9分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.14-5.01 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.71-3.46 (4H, m), 2.08 (3H, s)

(実施例13) 酪酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例5で得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)

ル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-プロピル-1, 3-ジオキソラン 503 mg (1.62 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 221 mg (2.03 mmol、130 mol%) を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で14時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で3回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 432 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) により精製したところ、酪酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチル 390 mg を無色油状化合物として得た。(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で73%であった。

HPLC 保持時間: 13.7分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (5H, m), 5.10 (2H, s), 5.10-5.00 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.70-3.49 (4H, m), 2.31 (2H,  $J=7.2$  Hz, t), 1.65 (2H, m), 0.95 (3H,  $J=7.2$  Hz, t)

(実施例14) 安息香酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例6で得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン 507 mg (1.54 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 215 mg (1.98 mmol、130 mol%) を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で3回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 468 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) により精製したところ、安息香酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(ク

クロロメチル) エチル 303 mg を無色油状化合物として得た。(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で47%であった。

HPLC 保持時間: 7.3 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.36-7.31 (5H, m), 5.36-5.33 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.03 (1H, bs), 3.84-3.74 (2H, m), 3.69-3.63 (2H, m)

(実施例 15) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、塩化チオニル 110 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルが (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 92% で生成していることを確認した。

(実施例 16) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 214 mg (0.763 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、塩化スルフリル 115 mg (1.01 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し

た。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 56% で生成していることを確認した。

(実施例 17) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルの製造

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 204 mg (0.711 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、オキシ塩化リン 142 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 86% で生成していることを確認した。

(実施例 18) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルの製造

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 199 mg (0.711 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、塩化アセチル 74.3 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 72% で生成していることを確認した。

(実施例 19) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-

## 1- (クロロメチル) エチルの製造

実施例3と同様にして得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol) をトルエン 3 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 100 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチルが (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジオールから通算収率87%で生成していることを確認した。

## (実施例20) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチルの製造

実施例3と同様にして得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン 199 mg (0.711 mmol) をアセトニトリル 3 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 109 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチルが (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジオールから通算収率85%で生成していることを確認した。

## (実施例21) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(プロモメチル)エチルの製造

実施例3と同様にして得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol) 塩化メチレン 5 ml に溶解させ、25%臭化水素酢酸溶液 0.2 ml を添加し、室温で2時間攪拌した。反応

液を氷冷し、飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 263 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）により精製したところ、酢酸 (S)-2-(*N*-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(プロモメチル) エチル 221 mg を黄色油状化合物として得た。(S)-1-(*N*-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2,3-プロパンジオールからの通算収率で 94% であった。

HPLC 保持時間：8.5 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34–7.26 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.10–5.01 (1H, m), 4.95 (1H, b s), 3.55–3.43 (4H, m), 2.08 (3H, s)

(実施例 22) 酢酸 (S)-2-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

実施例 7 で得られた (2*R*/*S*, 4*S*)-4-[(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン 1.42 g (5.75 mmol) を塩化メチレン 15 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 812 mg (7.48 mmol、130 mol%) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、酢酸 (S)-2-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルを 1.29 g 得た。(S)-1-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-2,3-プロパンジオールからの通算収率で 89% であった。

HPLC 分析条件；カラム：*nacalai* C8 4.6 mm I.D.  $\times$  250 mm、移動相：10 mM { $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ - $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ } 水溶液 (pH=6.8) / アセトニトリル=1／1 (vol／vol)、流速：1 ml/min、検出：UV 210 nm、カラム温度：40  $^\circ\text{C}$ 、注入量：10  $\mu$

1

HPLC保持時間: 7.8分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.07 (1H, m), 4.73, (1H, m), 3.71-3.59 (2H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (9H, s)

(実施例23) 酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2,3-プロパンジオール500 mg (4.44 mmol) をトルエン10 mlに懸濁させ、オルト酢酸トリメチル1.00 g (6.22 mmol、280mol%)、酢酸5.3 mg (0.0883 mmol、1.99mol%)を添加し、110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、総液重量10.9 gから3.95 gまで減圧濃縮した。引き続き、氷冷し、塩化チオニル343 mg (2.87 mmol、130mol%)を3分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、2時間攪拌した後、飽和重曹水5 mlを加えて反応を停止した。トルエン10 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水10 mlで1回洗浄した後、有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルが (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2,3-プロパンジオールから通算収率95%で生成していることを確認した。

(実施例24) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの製造

実施例12と同様にして得られた酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチル2.43 g (8.45 mmol) をメタノール25 mlに溶解させ、炭酸カリウム2.50 g (17.00 mmol、200mol%)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液20 mlを加え、酢酸エチル20 mlで抽出し、有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物1.75 gを得た。これを分取用薄

層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／トルエン＝1／1）により精製したところ、(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン1.27 gを無色油状化合物として得た。収率72%、光学純度99.8% eeであった。

HPLC保持時間：5.0分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H, m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例25) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例13で得られた酪酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチル168 mg (0.535 mmol)をメタノール2 mlに溶解させ、炭酸カリウム90.2 mg (0.652 mmol、120 mol%)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液5 mlを加え、酢酸エチル10 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物106 mgを得た。これを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、93.2 mgの(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランを含有していた。収率84%、光学純度99.7% eeであった。

(実施例26) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例14で得られた安息香酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチル133 mg (0.399 mmol)をメタノール2 mlに溶解させ、炭酸カリウム93.6 mg (0.677 mmol、170 mol%)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液5 mlを加え、酢酸エチル10 mlで3回抽出し、全有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有



機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物154 mgを得た。これを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、111 mgの(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランを含有していた。収率85%、光学純度99.3% eeであった。

(実施例27) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例21で得られた酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(プロモメチル)エチル163 mg (0.490 mmol)をメタノール1.7 mlに溶解させ、炭酸カリウム72.0 mg (0.545 mmol、110 mol%)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液2 mlを加え、酢酸エチル5 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水10 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物85.0 mgを得た。これを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、74.6 mgの(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランを含有していた。収率73%、光学純度99.8% eeであった。

(実施例28) (S)-2-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例22で得られた酢酸 (S)-2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチル567 mg (2.25 mmol)をメタノール6 mlに溶解させ、炭酸カリウム347 mg (2.48 mmol、110 mol%)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液10 mlを加え、酢酸エチル10 mlで3回抽出し、全有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、白色結晶(S)-2-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン331 mgを得た。収率85%、光学純度99.3% eeであった。

HPLC分析条件; カラム: n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm、移動相: 10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH

=6.8) / アセトニトリル=1/1 (vol/vol)、流速: 1 ml/min、検出: UV 210 nm、カラム温度: 40℃、注入量: 10  $\mu$ l

光学純度分析; カラム: CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I. D.  $\times$  250 mm、移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール=95/5 (vol/vol)、流速: 0.5 ml/min、検出: UV 210 nm、カラム温度: 40℃、注入量: 10  $\mu$ l

HPLC保持時間: 5.0分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.77 (1H, bs), 3.57–3.53 (1H, m), 3.28–3.318 (1H, m), 3.10–3.09 (1H, m), 2.80–2.78 (1H, m), 2.61–2.59 (1H, m), 1.45 (9H, s)

(実施例29) (2R/S, 4R)–4–[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1,3–ジオキソランの製造

(R)–1–(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ–2,3–プロパンジオール 46.5 g (純度 96.7 wt%, 0.200 mol) をトルエン 450 ml に懸濁させ、オルト酢酸トリメチル 36.0 g (0.299 mol、150 mol%)、酢酸 360 mg (5.99 mmol、3.00 mol%) を添加し、110℃で3時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーによる分析から (2R/S, 4R)–4–[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1,3–ジオキソランの生成を確認した。

HPLC保持時間: 6.30分、6.61分

(実施例30) 酢酸 (R)–2–(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ–1–(クロロメチル)エチルの製造

実施例29で得られた (2R/S, 4R)–4–[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1,3–ジオキソランのトルエン溶液 352.35 g を氷冷し、塩化チオニル 32.48 g (0.259 mmol、130 mol%) を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温して2時間攪拌した。水 300 ml を加えて反応を停止し、水 300 ml で4回、

5%水酸化ナトリウム水溶液100 mlで1回洗浄した。さらに、水200 mlで水洗後、有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルが (R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率99%で生成していることを確認した。また、一部を濃縮し、 $^1\text{H}$  NMRより構造を確認した。

HPLC保持時間: 8.7分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.14-5.01 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.71-3.46 (4H, m), 2.08 (3H, s)

(実施例31) (R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの製造

実施例30と同様にして得られた酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルのトルエン溶液12.43 g (38.91 mmol) をメタノール11 mlに溶解させ、1mol/lナトリウムメトキシド/メタノール溶液42 ml (42 mmol, 108 mol%) を氷冷下で滴下した。滴下終了後4.5時間攪拌した。反応液に酢酸0.3 mlを加えて反応を停止し、溶媒を減圧濃縮した。水30 mlを加え、酢酸エチル80 mlで抽出し、有機層を水30 mlで洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランが収率83%で生成していることを確認した。引き続き、有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/トルエン=1/2) により精製したところ、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン3.01 gを無色油状物として得た。カラムクロマトグラフィーにより精製して得られた無色油状物を酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10の混合溶媒から晶析して固体を得、さらに酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5の混合溶媒から再晶析したところ、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン2.83 gが白色固体として得られた。光学純度100% eeであった。

HPLC保持時間: 5.0分

融点: 30~31℃

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65-3.59 (1H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.79-2.77 (1H, m), 2.60-2.59 (1H, m)

(実施例32) (R)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランの製造

実施例30と同様にして得られた酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルのトルエン溶液 5.91 g (17.6 mmol) をメタノール 15 ml に溶解させ、炭酸カリウム 2.45 g (17.6 mmol, 100 mol%) を添加し、氷冷下で5時間攪拌した。反応液に酢酸を 1 ml 加えて反応を停止し、溶媒を濃縮した。水 15 ml を添加し、酢酸エチル 40 ml で抽出し、有機層を水 15 ml で洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、(R)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランが収率90%で生成していることを確認した。

(実施例33) (R)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランの製造

実施例30と同様にして得られた酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルのトルエン溶液 17.13 g (52.8 mmol) をメタノール 45 ml に溶解させ、炭酸カリウム 915.0 mg (6.62 mmol, 12.5 mol%) を添加し、氷冷下で60分間攪拌した後、炭酸カリウムを濾過、溶媒を濃縮し、真空乾燥して (R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノールと (R)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランの混合物として無色油状物 11.57 g を得た。高速液体クロマトグラフィーによる分析から、(R)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランは収率7.4%で生成していることを確認した。また、 $^1\text{H}$  NMR

により (R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノールの存在を確認した。

(R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノール:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.32 (5 H, m), 5.12 (1 H, bs), 5.11 (2 H, s), 4.10-3.94 (1 H, m), 3.60-3.50 (2 H, m), 3.48-3.46 (1 H, m), 3.34-3.28 (1 H, m), 3.14 (1 H, bs)

HPLC 保持時間: 5.45 分

引き続き、(R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノールと (R) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの混合物 3.00 g をアセトン 30 ml に溶解させ、炭酸カリウム 5.10 g (36.9 mmol, 300 mol%) を添加し、50 °C で 40 時間攪拌した後、炭酸カリウムを濾過し、溶媒を濃縮した。酢酸エチル 50 ml を添加し、水 25 ml で 3 回洗浄し、有機層を減圧濃縮、真空乾燥して、(R) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン 2.39 g を得た。収率 92%、光学純度 100% ee であった。

【0047】

#### 【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるので、光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンを効率的、かつ工業的に有利に製造することができる。また、該光学活性エポキシプロパン製造のための新規合成中間体が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの効率的かつ工業的に有利な製造方法の提供並びにその新規合成中間体およびそれらの製造方法の提供。

【解決手段】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを新規な光学活性環状オルトエステルに変換し、さらに新規な光学活性 O-置換ハロヒドリン誘導体に変換、塩基存在下に環化することにより光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンを製造する方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-306444
受付番号	50201584247
書類名	特許願
担当官	兼崎 貞雄 6996
作成日	平成14年11月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年10月22日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-306444

出願人履歷情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月 7日  
[変更理由] 名称変更  
住所変更  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
3. 変更年月日 2003年 4月 7日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社